

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

5 02.03.99

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 16 APR 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1 9 9 8 年 3 月 3 日

出 願 番 号

Application Number:

平成 1 0 年 特 許 願 第 0 5 0 2 4 1 号

出 願 人

Applicant (s):

山之内製薬株式会社

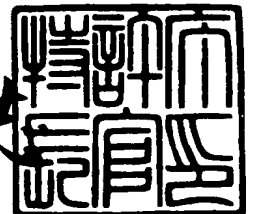
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1 9 9 9 年 4 月 2 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

山 内 建 志



出 証 番 号 出 証 特 平 1 1 - 3 0 1 9 5 1 1

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000002807

【提出日】 平成10年 3月 3日

【あて先】 特許庁長官 荒井 寿光 殿

【国際特許分類】 A61K 31/425 AAA

【発明の名称】 脳梗塞治療剤

【請求項の数】 3

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 岡田 正路

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 高橋 正泰

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 林辺 敏

【特許出願人】

    【識別番号】 000006677

    【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

    【代表者】 小野田 正愛

【代理人】

    【識別番号】 100089200

    【氏名又は名称】 長井 省三

【選任した代理人】

    【識別番号】 100098501

    【氏名又は名称】 森田 拓

【選任した代理人】

    【識別番号】 100109357

    【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704254

【書類名】 明細書

【発明の名称】 脳梗塞治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 mGluR1拮抗作用を有する化合物を有効成分とする脳梗塞治療剤

【請求項 2】 選択的mGluR1拮抗作用を有する化合物を有効成分とする請求項 1 記載の医薬

【請求項 3】 選択的mGluR1拮抗作用を有する化合物が 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2 塩酸塩である請求項 2 記載の医薬

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、mGluR1拮抗作用を有する化合物の脳梗塞の治療剤としての新規な医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

脳梗塞とは、脳血管の閉塞ないしは灌流圧低下により、局所脳血流が著明に低下することから脳に局所的に虚血部分が生じ、脳が不可逆的壊死に陥った状態である。

虚血による神経細胞死は、血流の減少によるエネルギーの枯渇によるだけでなく、グルタミン酸神経細胞毒性やフリーラジカル障害など様々な過程が関与していることが明らかになっている。

グルタミン酸仮説は虚血時の神経細胞死に関する有力な仮説である。脳虚血時に細胞外グルタミン酸濃度が上昇し (Stroke, 21, 1727-1733, 1990)、このグルタミン酸が神経細胞を過剰に興奮させる。これにより、細胞内カルシウム濃度が過剰に、かつ、持続的に上昇し、神経細胞は死に至ると考えられている。

グルタミン酸受容体には様々なサブタイプがありNMDA受容体やAMPA受容体、kainate受容体等が知られている。

グルタミン酸受容体には、この他に代謝調節型のサブタイプが存在する (Neur

opharmacology 34, 1-26, 1995)。

代謝調節型のグルタミン酸受容体には、さらにmGluR1-8のサブタイプが存在する。これらは、遺伝子レベルの相同性や薬理学的プロファイルでGroupI(mGluR1、mGluR5)、GroupII(mGluR2、mGluR3)、及びGroupIII(mGluR4、mGluR6、mGluR7)の3グループに分類されている。

【0003】

上記グルタミン酸受容体のうち、NMDA受容体やAMPA受容体の拮抗薬は神経細胞死を抑制でき、(Ann. Neurol. 24, 543-551, 1988; J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 84-92, 1996) 脳血管障害急性期の脳神経保護に対する臨床的検討が行われている。

代謝調節型のグルタミン酸受容体も虚血時にグルタミン酸によるシグナルを伝達していることが考えられるが、その役割は明らかではない。特に、細胞内IP<sub>3</sub>系に共役しているmGluR1およびmGluR5は、グルタミン酸により細胞内カルシウムを上昇させることから(Nature 383, 89-92, 1996)、これらの受容体による持続的過剰伝達は神経細胞死を誘発する可能性があると考えられる。

虚血時のmGluR1拮抗物質の神経細胞保護作用については、Cozziらが報告している(Society for Neuroscience Abstracts vol 23, 788.2, 1997)。彼らは、砂ネズミの5分間両側総頸動脈結紮モデルを用い、AIDA ((RS)-1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid) を脳室内投与することで、海馬CA1領域での神経細胞の脱落を抑制できることを報告している。

しかしながら、同じモデルにおいて、Henrich-Noackらは、Group I antagonist / Group II agonistである4C3HPG ((S)-4-carboxy-3-hydroxyphenylglycine) は有効であるが、Group I antagonistである4CPG ((S)-4-carboxyphenylglycine) は無効であることを報告している(Society for Neuroscience Abstracts vol 23, 756.8, 1997) ことから、虚血時のmGluR1拮抗物質の神経細胞保護作用については十分に解明されていない。

【0004】

一方、虚血時の神経細胞死には、急性神経細胞死、遅発性神経細胞死、又はslowly progressive neuronal death等多様性を有することが知られている(Brain

Hypoxia 10 p109 (1996))、。

前述の砂ネズミの5分間両側総頸動脈結紮モデルは、ヒトでは心肺同時停止に伴う全脳虚血の病態を反映した特殊なモデルである。全脳虚血モデルは、海馬の特定の神経細胞が虚血後4日目で死ぬ遅発性神経細胞死を引き起こす (Brain Res. 239, 57-69 (1982))。

一方、脳梗塞モデルは線条体や大脳皮質の神経細胞が閉塞後数時間で死ぬ急性神経細胞死を引き起こし (J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, 53-60 (1981))、全脳虚血モデルと脳梗塞モデルでは、障害を受ける部位や、神経細胞が異なり、神経細胞死の機構も異なると考えられている。

従って、mGluR1拮抗物質が脳梗塞の治療薬として有効であることを確認するためには、ヒトの脳梗塞の病態を反映した動物モデルにおいて有効性を確認する必要がある。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は優れた脳梗塞治療剤を提供することである。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、mGluR1拮抗物質がヒトの脳梗塞の病態に最も近い中大脳動脈 (MCA) 永久閉塞モデルに対し有効であることを見だし、本発明を完成させた。

即ち、本発明はmGluR1拮抗物質を含有する脳梗塞治療剤に関するものである。

#### 【0007】

【発明の実施の形態】

本発明について更に説明すると、次の通りである。

mGluR1拮抗作用を有する化合物からなる脳梗塞治療剤、好ましくは、選択的mGluR1拮抗作用を有する化合物からなる脳梗塞治療剤であり、更に好ましくは選択的mGluR1拮抗作用を有する化合物が6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2塩酸塩である脳梗塞治療剤である。



脳梗塞とは、前記に定義したとおり、脳血管の閉塞や灌流圧低下により、脳に局所的な虚血部分が生じ、脳の不可逆的壊死を呈した状態をいう。

本発明の脳梗塞治療剤の有効成分である mGluR1 拮抗物質は、mGluR1 受容体に強力な拮抗作用を有する化合物であれば構造は問わず、ペプチド化合物であっても、非ペプチド化合物であってもよい。

このような mGluR1 拮抗物質の例としては、下記の文献又は特許に記載の化合物を挙げることができる。

特開平 8-169884 号

WO 95/25110 号

WO 96/15099 号

WO 96/15100 号

WO 97/05109 号

WO 97/05137 号

PCT/JP 97/02748 号

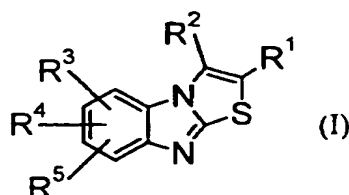
特願平 9-357552 号

特願平 10-12345 号

特に好ましくは、下記一般式で示される化合物及び製薬学的に許容される塩である。

【0008】

【化 1】

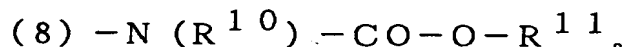
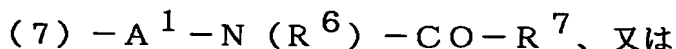
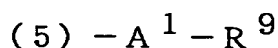
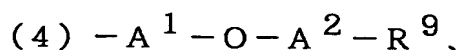


(ここに、式中の記号は以下の意味を表す。

$R^1$  : (1)  $-A^1-CO-N(R^6)-R^7$ 、

(2)  $-A^1-CO-A^2-R^8$ 、

(3)  $-A^1-CO-A^3-N(R^6)-R^7$ 、



$A^1$  及び  $A^2$  : 同一又は異なって、結合又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基。

$R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異なって、水素、置換されていてもよい炭化水素、又は置換されていてもよいヘテロ環基。ただし、 $R^6$  及び  $R^7$  は隣接する窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよく、他にヘテロ原子を有していてもよいヘテロ環を形成していてもよい。

$R^8$  : 水素、置換基を有していてもよい炭化水素又は置換基を有していてもよいヘテロ環、ヒドロキシル、又は低級アルキル- $O$ -基。

$A^3$  : ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基。

$R^9$  : 水素、置換されていてもよい炭化水素、又は置換されていてもよいヘテロ環基。

$R^{10}$  : 水素、又は低級アルキル基。

$R^{11}$  : 置換基を有していてもよい炭化水素又は置換基を有していてもよいヘテロ環基。

$R^2$  : 水素、低級アルキル、ハロ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキル- $O$ -低級アルキル、アミノ-低級アルキル、又は(モノ若しくはジ-低級アルキル-アミノ)-低級アルキル基。

$R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  : 同一又は異なって、水素、ハロ、低級アルキル、ハロ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキル- $O$ -、シアノ、 $-COOR^{14}$ 、アシル、アシル- $O$ -、ニトロ、又は  $-A^4 - N(R^{12}) - (R^{13})$  基。

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  : 同一又は異なって、水素、又は、アシル、アリール、ヒドロキシル、 $-COOR^{14}$ 、若しくはヘテロ環基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$R^{14}$  : 水素又は低級アルキル基。

$A^4$  : 結合、又は低級アルキレン基。)

【0009】

尚、上記の本発明医薬の有効成分として好ましい化合物は、前記公知文献や未公開出願に記載された一般式に包括される化合物の全てを含むものであり、その公知文献に示された上位概念あるいは選択肢の定義をそのまま本発明の上位概念又は選択肢の定義となりうる。すなわち、簡略に説明すれば、「低級」とは炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味し、低級アルキルとは、メチル、エチル基等の $C_{1-6}$ アルキルであり、低級アルキレンとは、メチレン、エチレン基等の $C_{1-6}$ アルキレンである。

置換基を有していてもよい「炭化水素基」とは、(1) 低級アルキル(上記と同様の意味を示す) (2) 低級アルケニル: ビニル、プロペニル等の $C_{2-6}$ アルケニル (3) アリール: フェニル、ナフチル、ビフェニル等の全体として6~14員の芳香族炭化水素環基 (4) ベンゼン環と縮合していてもよく架橋していてもよい飽和若しくは不飽和の $C_{3-10}$ 脂環式基。更に詳しくは、1)  $C_{3-8}$ シクロアルキル: 好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル等。2)  $C_{3-8}$ シクロアルケニル: 好ましくはシクロヘキセニル基等。3) ベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$ シクロアルキル: 好ましくはテトラヒドロナフチル、ヘキサヒドロベンゾアゼピニル等。4) ベンゼン環と縮合した $C_{3-8}$ シクロアルケニル: 好ましくはジヒドロナフチル、テトラヒドロベンゾアゼピニル等。5) 架橋した飽和若しくは不飽和の $C_{5-10}$ 脂環基: 好ましくはビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[3. 2. 1]オクテニル、アダマンチル等。

上記の基は1以上の置換基を有していてもよい。

置換基を有していてもよい「ヘテロ環基」とは、酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1~4個有する単環若しくは二環式の全体として4~14員の飽和又は不飽和のヘテロ環を意味し、ビスクロ体及びスピロ体を包含する。

(1) 酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1~4個有する4~7員で飽和若しくは不飽和の単環ヘテロ環基。好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル

、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、モルホリニル、ピリジル基等。

(2) ベンゼン環と縮合した酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1～4個有する4～7員で飽和若しくは不飽和の単環ヘテロ環基。好ましくは、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノリル、又はテトラヒドロイソキノリル等。

(3) 酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1～4個有する全体で6～14員の飽和若しくは不飽和の二環式ヘテロ環基。好ましくは、デカヒドロキノリル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-アザスピロ[4.5]デシル、1-オキサスピロ[4.5]デシル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デシル、ピリドオキサジニル、オクタヒドロベンゾオキサジニル等。

これらは1以上の置換基を有していてもよい。

#### 【0010】

ハロとは、フッ素、塩素等のハロゲン原子を意味し、モノ若しくはジ低級アルキル-アミノとは、上記低級アルキルの1又は2で置換されたアミノ基を意味する。

アリールとは、上記炭化水素基中で定義されたとおりであり、アシルとは、低級アルキル-CO-、又は、アリール-CO-を意味し、好ましくは、低級アルキル-CO-である。

置換されていてもよい、あるいは置換基を有していてもよい基の置換基とは、以下の通りである。

置換基は、置換される基の当該分野で慣用される通常の置換基を意味するが、好ましくはハロ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキル-O-、オキソ、アシル、アシル-O-、COOH、低級アルキル-O-CO-、低級アルキル-O-低級アルキル、NO<sub>2</sub>、シアノ、NH<sub>2</sub>、モノ若しくはジ低級アルキル-アミノ、フタルイミド基からなる群より選択される。置換基の数は置換可能であれば特に限定されるものではないが、1～4個が好ましい。

また、本発明医薬の有効成分には、塩酸等の無機酸、フマル酸等の有機酸、ナ

トリウム等の無期塩基、ジエタノールアミン等の有機塩基と塩を形成する場合、4級アンモニウムを形成する場合があります、本発明の有効成分には上記化合物の製薬学的に許容される塩が含まれる。また、本発明の有効成分には各種異性体の分離されたもの、あるいは混合物、水和物、溶媒和物、各種結晶形の物質の全てが含まれる。

## 【0011】

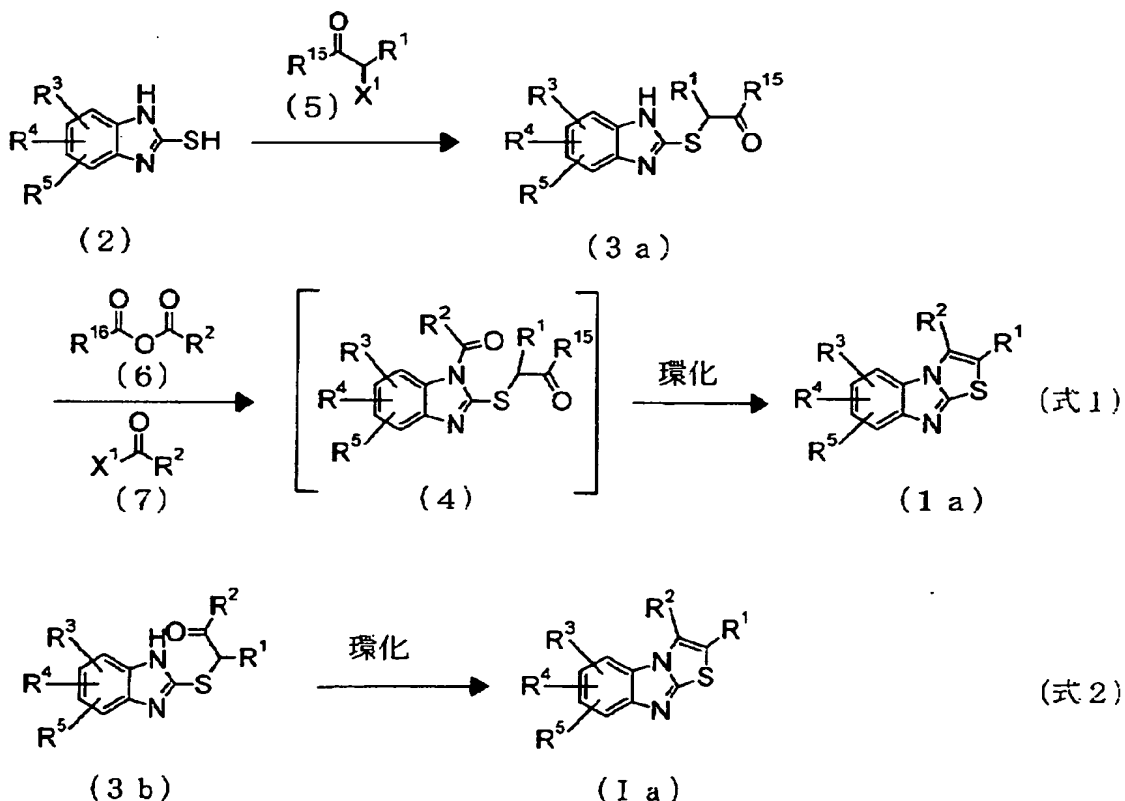
## 製造法

本発明に用いる mGluR1 拮抗物質は上記特許出願の明細書に記載の方法で製造することができる。

特に好ましい化合物の代表的製造法を以下に示す。

## 【0012】

## 【化2】



## 【0013】

(式中、 $R^1 \sim R^5$  は前記の通りであり、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  は低級アルキル基を

、 $X^1$  はハロを示す。)

基本骨格となるチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール(1a)は式1、式2に示す常法により製造できる。即ちエタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、あるいはテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、また中性条件下、室温から加温条件下において2-メルカプトベンゾイミダゾール(2)と $\alpha$ -ハロケトン(5)とを反応させることにより(3a)とし、これを酸ハライド、酸無水物もしくは混合酸無水物(6)とピリジン、酢酸ナトリウム等の塩基存在下、加温することにより製造できる。また、(3a)をピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、反応対応量の酸ハライド(7)、酸無水物または混合酸無水物(6)によりN-アシル化することにより(4)とし、これを単離した後、ピリジン等の塩基存在下、アセトニトリル等の不活性溶媒中で加温することによっても製造できる。また、式2に示す様に化合物(3b)を濃硫酸等の強酸中、あるいは酢酸溶媒中、硫酸等の触媒を用いて室温、あるいは加温下にて脱水環化させることによっても製造できる。

また、下記製造例に示される方法によって、チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾールの6位にアミノ基を導入することもできる。

#### 【0014】

本発明に用いる化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応

じて適宜決定されるが、通常成人 1 人当たり、1 日につき 1 ～ 1,000 mg、好ましくは 50 ～ 200 mg の範囲で 1 日 1 回から数回に分け経口投与されるか又は成人 1 人当たり、1 日につき 1 ～ 500 mg の範囲で、1 日 1 回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1 日 1 時間～24 時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

#### 【0015】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよ

い。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0016】

【実施例】

実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】

実験例 1

6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2塩酸塩（化合物A）による脳梗塞抑制

1. 選択性

（細胞培養）

mGluR1 $\alpha$  およびmGluR5 $\alpha$ を発現させたNIH3T3細胞は、10 % 透析胎児牛血清、100 units/ml、0.1 mg/ml streptomycin sulfateを含むDMEMで培養した。mGluR2, R4, R6およびR7を発現させたCHO細胞は、10 % 透析胎児牛血清、100 units/ml、0.1 mg/ml streptomycin sulfate、2 mMグルタミンを含むDMEMで培養した。

（細胞内カルシウム濃度測定）

mGluR5 $\alpha$ を発現した細胞を既報（Nature 383, 89-92, 1996）に従って、蛍光分光光度計を用いて細胞内カルシウム濃度を測定した。

（ホスファチジルイノシトール（PI）加水分解測定）

3H-inositolをあらかじめ取り込ませたmGluR1 $\alpha$ 発現細胞を用い、既報（Nature 383, 89-92, 1996）に従ってホスファチジルイノシトールの加水分解を測定した。

（細胞内cAMP測定）

mGluR2, R6およびR7を発現した細胞を用い、既報（Neuron, 8, 169-179, 1992）に従って、IBMX存在下でフォルスコリン刺激後のcAMP産生量をcAMP測定キットにより測定した。



【0018】

2. 脳梗塞抑制作用

(MCA永久閉塞モデル)

既報 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 84-92, 1996) に従い、Fischer-344系ラットの左MCAを永久閉塞し、その5分後より化合物Aを6 mg/3 ml/kg/hの投与量で無麻酔・無拘束下で24時間静脈内持続投与した。投与終了後断頭、脳を摘出し、2,3,5-triphenyltetrazolium hydrochloride (TTC)染色を施し、梗塞体積を測定した。

【0019】

結果

1. 選択性

mGluR2, R6およびR7に対しては、化合物A 100  $\mu$ Mまでアゴニスト性、アンタゴニスト性ともに認められなかった。mGluR5に対しては、化合物A 10  $\mu$ Mまでアゴニスト性、アンタゴニスト性ともに認められなかった。

従って化合物Aはメタボトロピックグルタメートの他のGroup (Group II及びGroup III) に対する作用を有さないことが証明された。

mGluR1 $\alpha$  に対しては、図1に示したように、100  $\mu$ Mのグルタミン酸で亢進したPI産生を用量依存的に抑制し、そのIC<sub>50</sub>値は24 nMであった。

【0020】

2. 脳梗塞抑制作用

図2に示したように、化合物Aは脳梗塞体積を有意に縮小させ、その抑制率は、大脳半球 (Hemisphere) および大脳皮質 (Cortex) において、それぞれ29%および36%であった。

上記試験の結果mGluR1に選択的且つ強力な拮抗作用を有する化合物が、脳梗塞の動物モデルにおいて、脳梗塞に対する抑制作用を有することが確認された。

【0021】

製造例 1

6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、2塩酸塩

N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド (5.35 g) の THF (80 ml) - メタノール (30 ml) 溶液に室温下、ヒドロサルファイトナトリウム (12.5 g) の水溶液 (50 ml) を加えて同温にて12時間攪拌した。次いでこれに濃塩酸 (10 ml) を加えて1時間加熱環流した。次いで減圧下、THF、メタノールを留去し、これを水で希釈した後、28%アンモニア水で中和した。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製し、さらにこれを塩酸塩とした後、メタノール-酢酸エチルより再結晶することにより標記の化合物 (3.78 g) を淡褐色結晶として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 8.11(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 4.20-5.75(br), 3.80-4.20(br, 1H), 2.94(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.50-1.85(m, 7H), 1.22-1.40(m, 2H), 1.02-1.18(m, 1H).

MS(FAB): 343(M+1).

【0022】

【発明の効果】

本発明によれば、mGluR1拮抗作用を示す化合物は脳梗塞を抑制する作用を有し、脳梗塞の治療剤として有用である。

【0023】

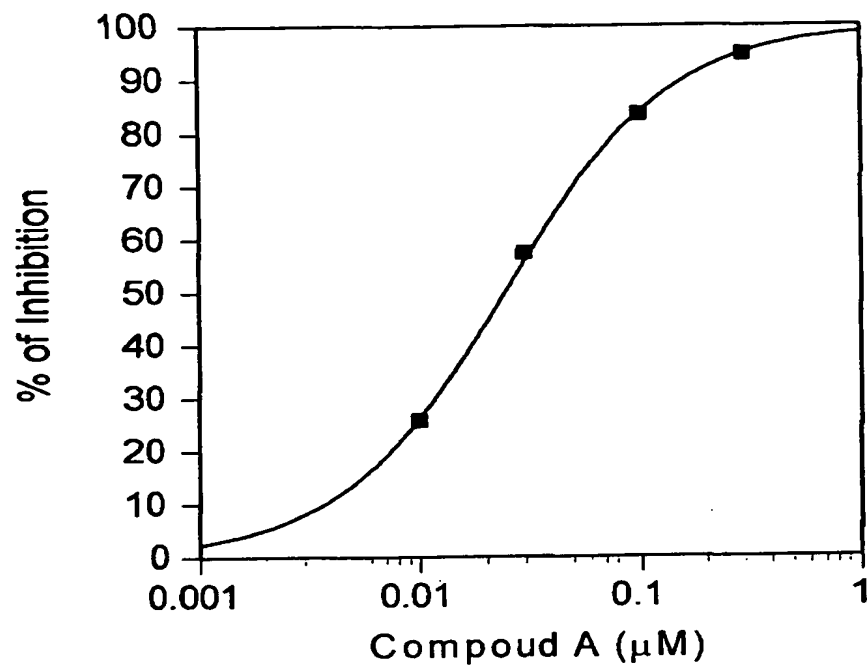
【図面の簡単な説明】

【図1】 図1はmGluR1αに対する化合物Aの抑制効果を用量依存的に示すものである。

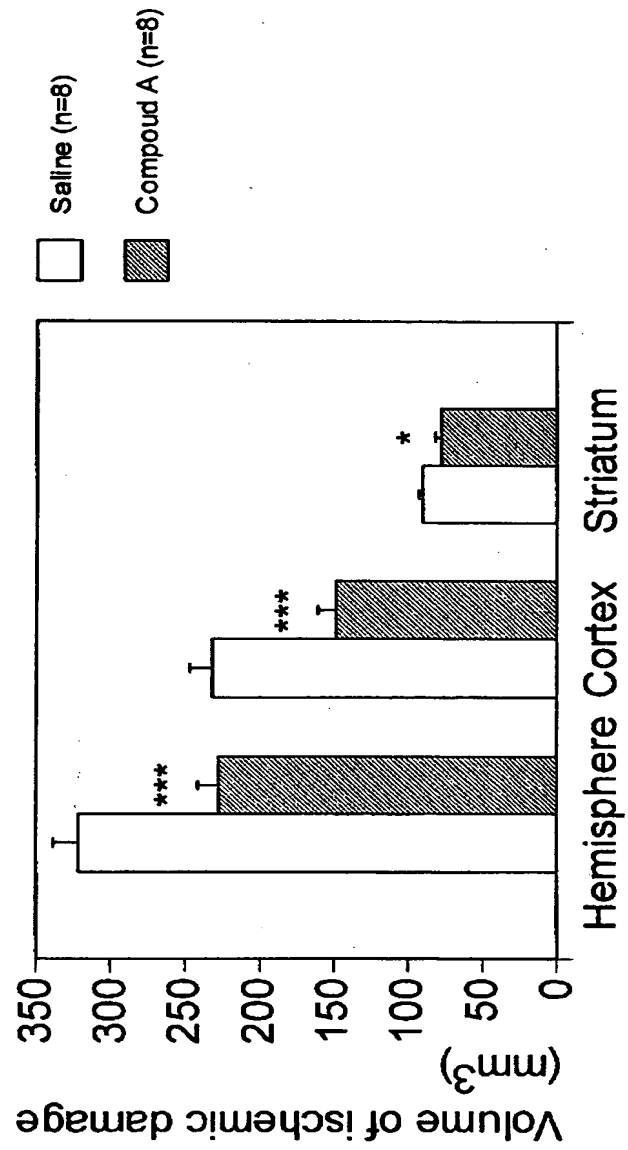
【図2】 図2は化合物Aを投与した際の大脳半球 (Hemisphere)、大脳皮質 (Cortex) 及び線条体 (striatum) における脳梗塞体積をコントロールと比較したものである。

【書類名】 図面

【図1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 mGluR1 拮抗作用を有する化合物を有効成分とする脳梗塞治療剤の提供

【解決手段】

本発明は mGluR1 拮抗作用好ましくは選択的 mGluR1 拮抗作用を有する化合物に関する新規な医薬用途を提供するものであり、脳梗塞治療剤として有用である。

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】  
【識別番号】 000006677  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社  
【代理人】 申請人  
【識別番号】 100089200  
【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部  
【氏名又は名称】 長井 省三  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100098501  
【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部  
【氏名又は名称】 森田 拓  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100109357  
【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部  
【氏名又は名称】 矢野 恵美子

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006677]

1. 変更年月日	1990年 8月10日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
氏 名	山之内製薬株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO**